



TITLE:

腹水肝癌の総頸動脈内移植による 頭蓋内転移について

AUTHOR(S):

蔡, 東隆

CITATION:

蔡, 東隆. 腹水肝癌の総頸動脈内移植による頭蓋内転移について. 日本外科宝函 1959, 28(4): 1313-1333

ISSUE DATE:

1959-05-01

URL:

<http://hdl.handle.net/2433/206844>

RIGHT:

腹水肝癌の総頸動脈内移植による頭蓋内転移について

京都大学医学部外科学教室第1講座 (指導: 荒木千里教授)

蔡 東 隆

(原稿受付 昭和34年3月13日)

DISTRIBUTION OF INTRACRANIAL METASTASES FOLLOWING TRANSPLANTATION OF THE ASCITES HEPATOMA INTO THE COMMON CAROTID ARTERY

By

TUNG LUNG TSAI

From the 1st Surgical Division, Kyoto University Medical School
(Director: Prof. Dr. CHISATO ARAKI)

Transplantation of the ascites hepatoma 7974 into the common carotid artery was performed in the aim to observe the distribution of hematogenous intracranial metastases of a malignant tumor.

In this experiment, healthy hybrid rats were used, the common carotid artery was exposed by a medial incision at the fore-neck and 0.2-0.4 cc. of the solution of the ascites hepatoma cells (5-10 times dilution of the pure cultured tumor ascites with physiological saline solution.) was injected.

Autopsy was carried out when the animals succumbed to carcinomatosis. In particular, attention was paid to the mode of growth of the tumors and the distribution of the metastatic tumors in the brain, meninges and the base of the skull.

The transplantation was successfully done in 14 of 25 rats. In case the plantation was precisely made in the common carotid artery, the brain tumor could experimentally be produced in nearly 100%. In the present experiment, all sorts of mode of metastasis of the malignant tumor were obtained in the brain, meninges and cranial nerves. (Tables 1 and 2; Plate 2)

The results obtained from this experiment and the conclusions arrived at are summarized in the following:

1) The metastatic tumors in the brain were extraordinarily multiple and polymorph. The tumor tissue was sharply delimited from the surrounding cerebral parenchyma (Fig. 1), and contained blood vessel in its central portion (Figs. 1 and 2). The tumor tissue was frequently arranged along the blood vessel arboreally or in form of a meshwork (Figs. 3 and 4). It was clear that once the tumor cells occluded small vessels, causing embolism, they proliferated and extended along the perivascular space (VIRCHOW-ROBIN's space). The tumor hardly infiltrated into the

cerebral parenchyma, but when it did occur, the tumor cells penetrated through the glial limiting membrane from the perivascular space (Figs. 3, 5 and 6).

2) Metastasis of the tumor in the cerebral ventricles was frequently found in the third and lateral ventricle but not in the fourth ventricle. The ependyma, choroid tela and plexus were replaced by the tumor cells in various regions, gradually filling the ventricle which became dilated (Figs. 9 and 10). However, the tumor cells did never invade the parenchyma of the brain through the ependyma.

3) Metastatic tumors in the cerebral fissure pushed aside the cerebral parenchyma as they grew but did not infiltrate therein through the pial membrane (Fig. 11).

4) Regarding the relationship between the distribution of the metastases and the arterial supply, metastatic tumors were predominantly found concentrically in the tributaries of both the anterior and middle cerebral arteries on the side of the injection. It was quite infrequent that the tumor cells reached the opposite side through the circle of WILLIS or the tributaries of the posterior cerebral artery.

5) Metastasis of the tumor in the meninges was as a rule in multiple form which developed mostly in the parietal region, the posterior pole of the cerebrum or the anterior pole of the cerebellum on the side of the injection. The tumors found in the meninges were rarely diffuse but usually circumscribed, covering the upper surface of the brain (Figs. 12 and 13). They appeared plate-like, as irregular masses, or occasionally as large spherical tumors (Figs. 7 and 14). The metastatic tumors which developed in the meninges of the posterior pole of the cerebrum or the anterior pole of the cerebellum on one side were seen to have pushed the hemisphere back- or forwards (Figs. 7 and 8). Meningeal metastatic tumors were most frequently found in the epi- and sub dural space and somewhat less in the subarachnoidal space. In some tumors, necrotic changes were observed inside the tumor tissue (Fig. 15) but the tumor cells rarely involved the parenchyma of the brain through the pia mater (Fig. 16). As the pia-arachnoid gets into cerebral fissure together with the blood vessels and the choroid tela and plexus are the very extension of the pia-arachnoid, all the metastatic tumors in these regions may be considered to be a type of "meningeal carcinomatosis." In this experiment, pronounced and extensive meningeal carcinomatosis could be produced.

6) As to metastasis of the tumor in the base of the skull, an interesting and specific finding was acquired. In 6 of 14 cases were seen evidently funicular tumors. Since large normal nerve cells and fibers were intermingled in such tumors, it was thought that the tumor was the trigeminal nerve itself which underwent neoplastic changes (Figs. 18, 19 and 20). The neoplastic trigeminus was seen to have swollen to more than 3-10 times the size of the opposite normal trigeminal nerve (Fig. 17). When tumor formation in this nerve was not markedly advanced, the tumor tissue was found to have proliferated in arboreal form around the bands of the nerve fibers. (Figs. 19 and 21). The perineurium of the trigeminal nerve was comparatively intact, although some revealed neoplastic changes. It was presumed that embolism by the tumor cells occurred in the nutrient vessels of the nerve by means

of non-continuous hematogenous metastasis, resulting in gradual atrophy of the nerve fibers, owing to proliferation and extension of the tumor tissue along the blood vessels. However, since in the present experiment no microscopic examination of the skull and its external soft tissues was carried out, continuous infiltration from the surrounding tissue to the trigeminal nerve could not be excluded definitely. The reason why tumor formation occurred in the trigeminal nerve only might be explained by the fact that the nerve in question is the largest in size among the cranial nerves and quite close to the eye-ball where metastasis frequently occurs. In one case (Case No. 25), it was confirmed that the first branch of the trigeminal nerve changed to a tumor in its entirety, even to its peripheral rami (Fig. 22) distally, as well as to the pons and the medulla oblongata centrally, invading along the nerve root (Figs. 23 and 24). It was consequently supposed that the infiltration possibly reached the intramedullary spinal root of the trigeminal nerve.

7) Regarding the metastasis infiltration of the tumor in the skull, no definite conclusion could be drawn out, as that structure was not microscopically examined. However, meningeal tumors, if present, were uncovered to be macroscopically adherent to the overlying skull, particularly at the part where the cranial nerve showed tumor formation. It was, therefore, presumed that the infiltration might also be present in the skull, although no macroscopic evidence of tumor or nodule was recognized.

8) Gross findings of other organs (Table 3): Formation of metastatic tumor or nodule was frequently observed in the posterior portion of the eye-ball, soft tissue of the head and face, subcutaneous tissue adjacent to the incision at the fore-neck and lung on either side. However, metastasis in the liver, kidney and spleen was found quite infrequently and only in slight degree. In other words, the tumor cells injected in the common carotid artery largely obstructed the tributaries of the internal and external carotid artery on the same side or proliferated in the subcutaneous tissue adjacent to the incision. And the cells which passed over the capillaries or penetrated into the neighboring veins were almost entirely caught by the pulmonary capillaries.

第1章 緒 言

動物悪性腫瘍の血行内移植に関しては, D. R. Coman が V_2 carcinoma や Brown-Pearce carcinoma を左側心臓内に, 又木村, 田頭, 柳谷等が, 吉田肉腫を夫々尾静脈, 股静脈, 頸静脈内に移植, 神崎は吉田肉腫及び腹水肝癌を左側心臓内に移植してその分布を比較している。神崎以外の実験では, 脳に著明な変化が現われていないが, 神崎の対比実験で, 腹水肝癌が脳(特に脈絡叢)及び眼球に屢々特異的な転移を来す事が報告されている。この実験成績に着眼して, 我々は腹水肝癌を特に総頸動脈に撰択的に移植して, 頭蓋

内に於ける転移腫瘍の分布, 発育の状態を実験的に詳細に検索した。

第2章 実験材料及び実験方法

実験動物には体重約80g~120gの健康白鼠を用い, 主として雌を使用した。腹水肝癌は武田製薬研究所蔵の腹水肝癌7974を累代移植し, 大体移植後8日目頃の純培養状態となつた腫瘍腹水を採取し, 生理的食塩水にて5~10倍に稀釈して使用した。

実験方法は, 白鼠を仰臥位に固定し, エーテル吸入麻酔の下に前頸部正中切開を行い, 気管のすぐ外側を走る総頸動脈を剝離露出し, 一侧の総頸動脈を先づ鎖

骨上窩部にて結紮し、その末梢側に更に結紮系を廻しておき、結紮部と末梢側の結紮系の間より、1/5注射針を用い結紮系を支持としながら、前記の腫瘍腹水稀釈液を0.2~0.1cc注入する。注入側は全例とも右側とした。注入速度は全量の注入時間を5秒以上とする。注入速度が早すぎたり、或は注入細胞数が多すぎた場合には、軽い全身痙攣が起つて注入が不確実となつたり、3日以内に急死したりする。注入完了後は更に末梢側をも結紮し、出血を最小限に食い止めた。総頸動脈を結紮せずに注入した場合は、注入時或は注入後に出血が相当強く、圧迫止血を試みても出血死を来す場合がかなり多いので出血死を防ぐために特に総頸動脈の結紮を併用した。

総頸動脈の太さは約1mm内外であるので出血を最小限にして完全に注入する事は固難である。主として脳内転移腫瘍の分布を観察するのが主眼であるので、撰択的に内頸動脈に注入するのが最適ではあるが、これは技術的に極めて困難である。

総頸動脈内移植を完了した白鼠は、腫瘍死を遂げるまで飼育し、死後直ちに剖検、肺臓、心臓、肝臓、脾臓の諸臓器を肉眼的に観察し、10%ホルマリン液に固定、頭部も肉眼的に観察した後、頭蓋骨の一部（主に後頭部）を除去してホルマリンに固定し、脳が或程度固定されてから頭蓋骨を全部除去して脳表面を観察し更に第1図に示す如く6個の前額断脳片としてパラフィンにて包埋、ヘマトキシリン・エオジン染色を施こして組織学的に検査した。

観察の要点としては、

- 1) 脳内に於ける転移腫瘍の分布状態
- 2) 脳膜への転移腫瘍の分布状態
- 3) 頭蓋底部に於ける転移
- 4) 腫瘍発育の態度
- 5) 他臓器の肉眼的変化

第3章 実験成績

手術25例中、成功例（腫瘍死を遂げたものをいう）は14例、手術侵襲に起因する早期死（3日以内）が11例あつた。この成功例14例について詳細に観察した。

14例の生存日数は、最短7日、最長22日、平均16.5日で、生存日数の長短は注入せる腫瘍細胞の多寡には関係がない（第1表参照）。

生存期間中の臨床症状としては、顔面・頸部各所の皮下腫瘍形成、眼球突出がみられる外は、特記すべき神経学的症状は認められない。手術後、約7~10日目

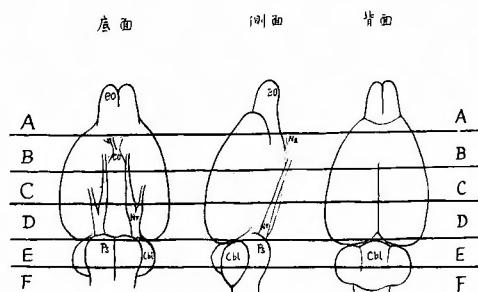
頃から食欲減退し、運動性が乏しくなつて著明に衰弱し、次第に呼吸困難、昏睡状態となつて死亡する。脳内腫瘍形成の多寡が生存日数の長短と関係がないところからみて、死亡の原因は脳腫瘍だけのためではなく、腫瘍細胞が血行性に全身に散布されたために起つたCarzinomatosisにあると考えられる。

手術成功14例中、脳に大なり小なり転移のあつたものが13例、陰性1例は注入時、頸動脈からの出血が多量で、注入を途中で中止したので、注入量が極めて少なかつたためと思われる。それ故、総頸動脈より正しく移植した場合には殆んど100%に脳腫瘍の形成があるとみてよい（第1表参照）。

肉眼的観察では、脳と頭蓋骨特に頭蓋底との癒着が強いものが多いが、肉眼的に腫瘍組織と脳正常組織とを区別することは必ずしも容易でない。

第1図に示す如く、前額断脳片をA. B. C. D. E. Fの6個のブロックに分けてみると、腫瘍転移のあるものは、Aブロック1例、Bブロック7例、Cブロック

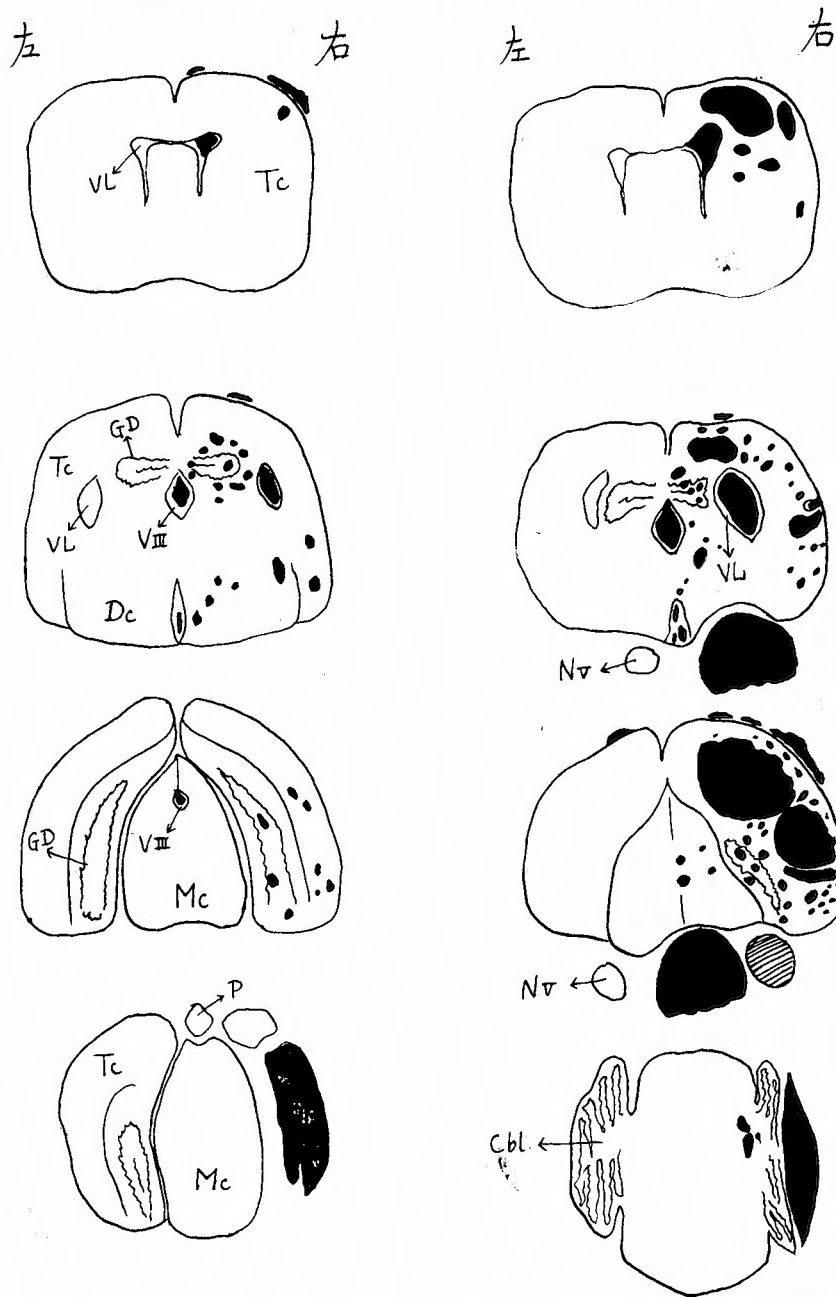
第1図



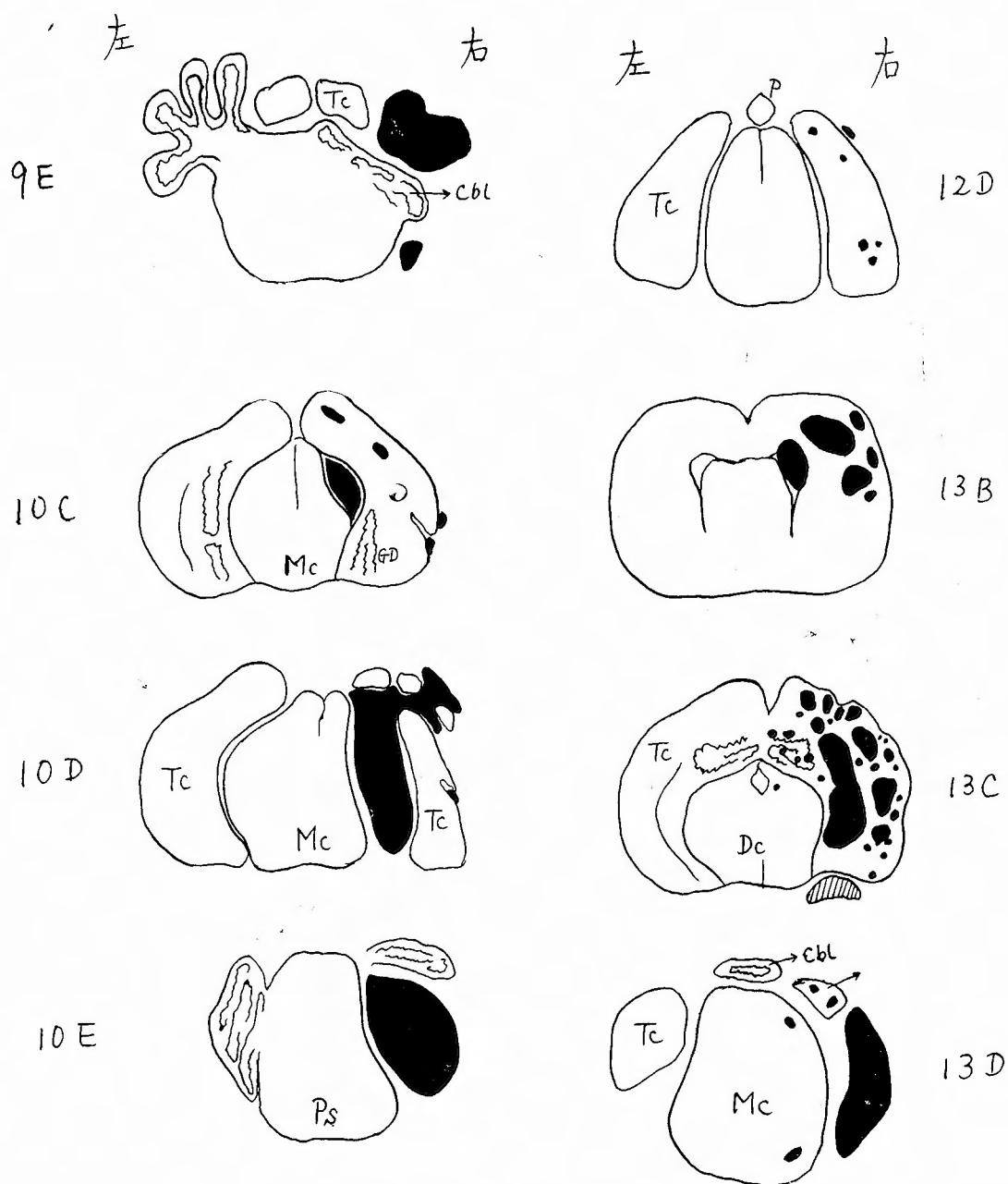
BO: 嗅球 CbL: 小脳 CO: 視神経交叉
NII: 視神経 NV: 三叉神経 Ps: 橋 脳

8例、Dブロック12例、Eブロック8例、Fブロック1例、で、これによるとB. C. D. E.の各ブロックに集中的に多くみられる。又、脳内、脳表面、頭蓋底、脳神経幹に分けてみると、脳内に腫瘍転移のあつたものは、陽性13例中10例(76%)、脳表面にあつたものは13例全例、頭蓋底三叉神経幹には6例(46%)に転移がみられた（第1表参照）。更に脳内転移を大脳外套、脳幹、小脳及び脳室・脳裂の転移に分けてみると、脳内転移陽性10例中、大脳外套にあつたもの5例、脳幹にあつたもの5例、脳室及び脳裂にあつたもの8例、小脳には全くみられない（第2表）。即ち、大脳外套及び脳室・脳裂に最も多く分布されている。大脳外套の中では、側頭部及び頂頭部に最も多く、前頭部及び後

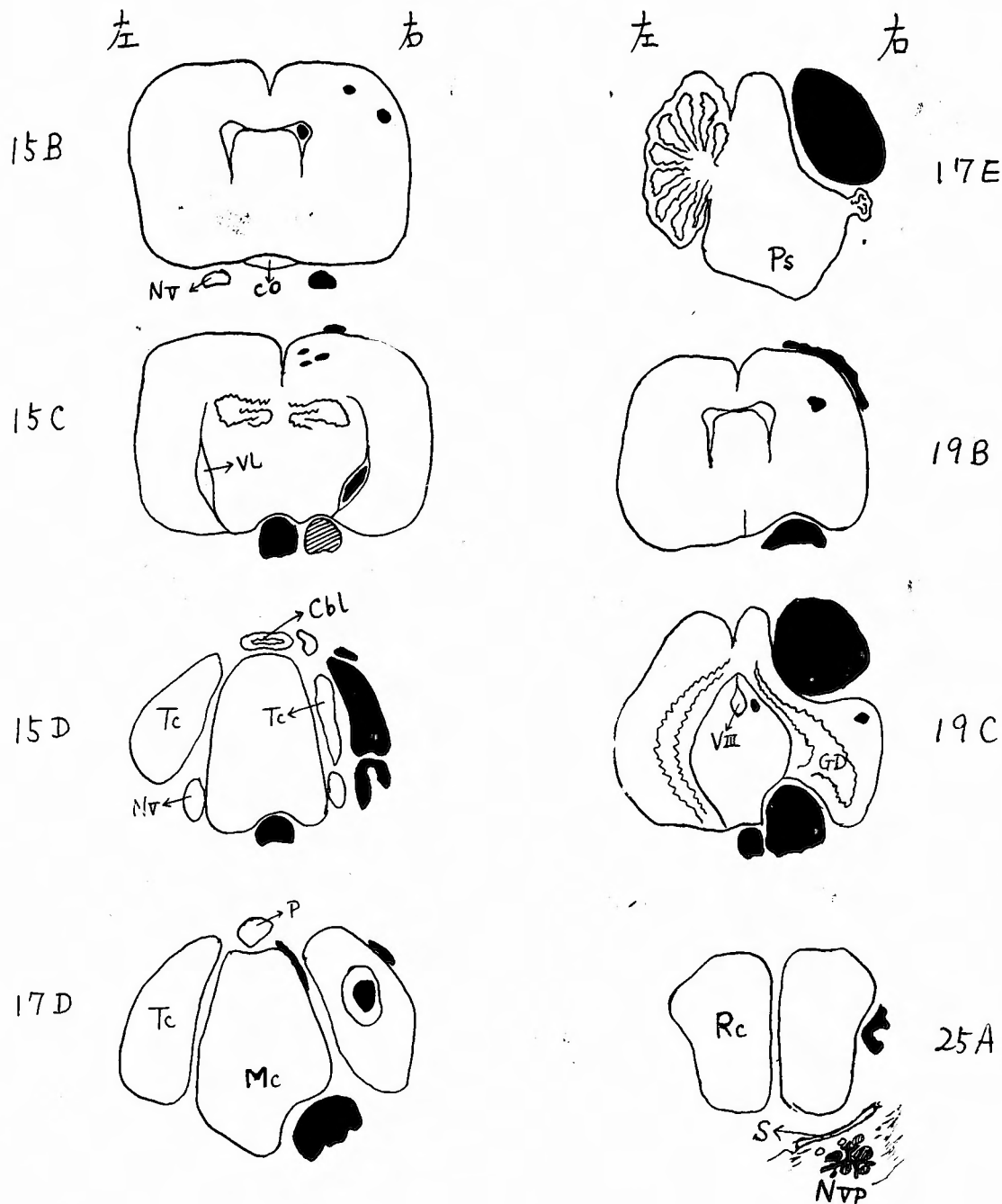
第2図 腫瘍転移分布略図
黒印が腫瘍組織，斜線は腫瘍組織に正常組織の混在するもの



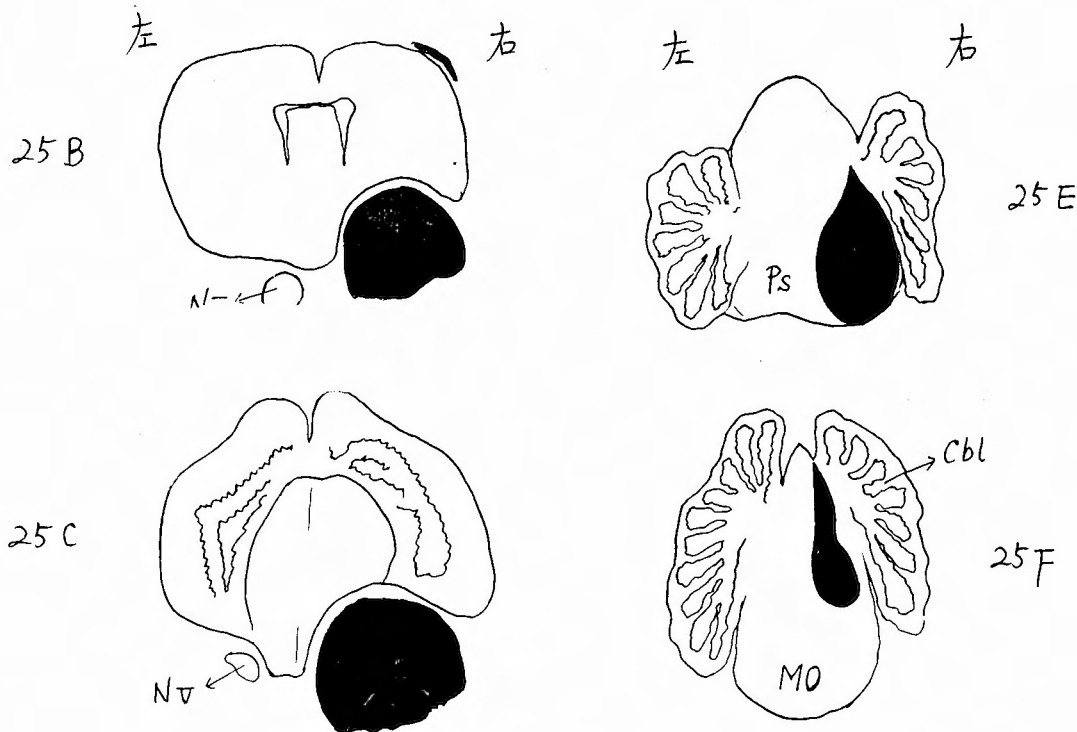
第 2 図 2



第 2 図 3



第 2 図 4



Cbl : 小 脳
 CO : 視 神 經 交 叉
 De : 間 脳
 GD : 齒 状 回
 Mc : 中 脳
 MO : 延 髄
 Nv : 三 叉 神 經
 Np : 三 叉 神 經 末 梢 枝

P : 松 果 腺
 Ps : 橋 腦
 Rc : 嗅 腦
 S : 頭 蓋 骨
 Te : 終 腦
 VIII : 第 三 腦 室
 VL : 側 腦 室

註：各図表の横の略号，例えば1Bは動物番号 No. 1例の第1図によるBブロック内に於ける前額断面を意味する。他の略号もこれに準ずる。

頭部は少ない。大脳外葉や脳室・脳裂に発生したものは比較的大きな腫瘍となるが、脳幹では小さい散布巣をみるだけである。反対側にも転移のあつたものは4例だけで、その腫瘍細胞分布も脳表面にごくわずかあつただけである（第1表参照）。頭蓋内細胞分布の概略に関しては第2図を参照されたい。

1) 脳内に於ける転移：脳内に於ける腫瘍転移は極めて多発的且つ、大小様々で、腫瘍組織は周囲脳組織と明確な境界を有し、標本固定の際、腫瘍組織に間隙を生ずるものが多い(Fig. 1)。腫瘍組織内には血管が認められるが、血管壁が腫瘍化して、赤血球のみが恰

も腫瘍細胞間を浮動しているようにみえるものがある。又血管内膜の認められるものもある(Fig. 2)。腫瘍組織内に出血の起つているものもある。腫瘍組織は屢々血管に沿つて樹枝状或は網目状に配列しているのを見る(Figs. 3, 4)。これは腫瘍組織が血管周囲腔に沿つて伸びているものと考えられる。

腫瘍組織の周囲脳実質に対する態度をみると、No. 1, No. 6, No. 10, No. 13 の4例のごく一部分に実質内への浸潤がみられるだけで、しかもこの浸潤は極めて軽度である。脳実質内に浸潤する場合には、腫瘍細胞が血管周囲腔より膠質性限界膜を突破して侵入する

第 1 表

動物 番号	生 存 日 数	頭 蓋 内 転 移 有 無	腫 瘍 転 移 分 布 範 圍	転 移 の も の が 脳 内 に 認 め ら れ	転 移 の も の が 脳 の 表 面 に 認 め ら	転 移 の も の が 頭 蓋 底 の 三 叉 神 経	転 移 の も の が 対 側 に も 認 め
1	16日	(+)	B.C.D	(+)	(+)	(-)	(+)
2	22日	(+)	D	(-)	(+)	(-)	(-)
5	13日	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)
6	12日	(+)	B.C.D.E	(+)	(+)	(+)	(+)
9	17日	(+)	E	(-)	(+)	(-)	(-)
10	17日	(+)	B.C.D.E	(+)	(+)	(-)	(+)
12	7日	(+)	D	(+)	(+)	(-)	(-)
13	14日	(+)	B.C.D.E	(+)	(+)	(+)	(-)
15	22日	(+)	B.C.D.E	(+)	(+)	(+)	(+)
16	21日	(+)	C.D.E	(-)	(+)	(+)	(-)
17	16日	(+)	D.E	(+)	(+)	(-)	(-)
19	18日	(+)	B.C.D.	(+)	(+)	(+)	(-)
24	16日	(+)	D	(-)	(+)	(-)	(-)
25	20日	(+)	A.B.C.D.E.F	(+)	(+)	(+)	(-)

A.B.C.D.E.F は第 1 図の各ブロック名称による

第 2 表

動物 番号	脳 内 転 移 分 布			
	大 脳 外 套	脳 幹	脳 室 ・ 脳 裂	小 脳
1	(+)	(+)	(+)	(-)
6	(+)	(+)	(+)	(-)
10	(+)	(-)	(+)	(-)
12	(+)	(-)	(-)	(-)
13	(+)	(+)	(+)	(-)
15	(+)	(-)	(+)	(-)
17	(+)	(-)	(+)	(-)
19	(+)	(+)	(-)	(-)
24	(-)	(-)	(+)	(-)
25	(-)	(+)	(+)	(-)

(Figs. 3, 5, 6). 一般的にみて、腫瘍組織周辺の脳組織は腫瘍に対して、殆ど積極的なグリア及び結合織性反応を示さない。

No. 2, No. 9, No. 10, No. 13, No. 15, No. 17の一部標本にみられる如く、片方の大脳或は小脳半球が欠除し、

その空間が腫瘍細胞で埋められている如き像(Figs. 7, 8)を呈しているのは、大脳後極又は小脳前極の辺から一側性に発生した脳膜の腫瘍が、發育増大に伴なつて大脳又は小脳の半球を前方又は後方に圧排しているもので、脳実質が腫瘍細胞に置換しているものではない。

脳室内にはNo. 1, No. 6, No. 10, No. 13, No. 15の5例に腫瘍細胞がみられ、第3脳室にあるものは(Fig. 9) No. 1, No. 6, No. 10の3例、側脳室にあるものは(Fig. 10), No. 1, No. 6, No. 13, No. 15の4例である。第4脳室には全く転移は見られない。

脳室内に於ては、脳室上皮、脈絡組織、脈絡叢上皮等が種々なる範囲に腫瘍細胞によつて置き換えられ次第に脳室を満たして脳室は拡張するが、脳室上皮を越えて脳実質内へ侵入する事はない。

脳裂内に発生したものも(Fig. 11)、軟膜を突破して脳実質内へは浸潤せず、増大する場合には、脳実質を押しつけながら脳裂に沿つて伸びていく。

2) 脳膜に於ける転移：脳膜に於ける腫瘍形成をみると、多発的ではあるが、頭頂部及び大脳後極又は小脳前極部から発生しているものが多く、彌漫性なものも少なく極めて限局性で、皿状或は不整形の腫瘍塊をなして脳表面を被覆している (Figs. 12, 13). No. 17, No. 19の如く球状の巨大な腫瘍となつているものもある(Figs. 7, 14). 脳膜より発生した小さい腫瘍では、各種脳膜の識別が比較的容易であるが、大きいものでは、硬膜、蜘蛛膜、柔膜を一緒に腫瘍中に捲き込んでいるため、各々の識別困難であるが、硬膜外腔、硬膜下腔に最も多く、蜘蛛膜下腔がこれに次いでいるようである。腫瘍組織内には多数の血管が認められ、血管壁が破壊されているものもある。腫瘍の大きいものでは、腫瘍組織内に壊死性変化がみられるものがある (Fig. 15). No. 15, No. 17の脳膜腫瘍の一部には柔膜を越えて脳実質内へ浸潤しているものがある (Fig. 16).

3) 頭蓋底部の転移：頭蓋底部をみると、No. 6, No. 13, No. 15, No. 16, No. 19, No. 25の6例に著明な腫瘍形成がみられる。これはすべて注入側に発生し、前額断にて球状をなしている。これは脳底硬膜外にあつて、脚間部の辺で最も太く、前の方へ進む程細くなつて索状を呈している。この腫瘍組織の中に正常な大神経細胞や神経線維を混じていることがあるので、これが三叉神経の半月状神経節部に生じた腫瘍であることがわかる (Figs. 18, 19, 20). 健側の三叉神経と比べると、3~10倍以上にも腫大している (Fig 17). 三叉神経

腫瘍化の進んでいないものとみると、腫瘍組織が神経線維束を取り囲むようにして樹枝状に伸びているのが認められる(Figs. 19, 21). 三叉神経外面を包む被膜は、腫瘍化しているものもあるが、大抵は被膜の最も内側の層がおかされないで残っている。この腫瘍は脳底側とは何ら癒着もなく容易に遊離するが、頭蓋底側とはかなり癒着が強く、腫瘍を頭蓋底から剝離して摘出する際に、そのあたりの組織を損傷するために、頭蓋底側の被膜が欠失しているものが多い。しかし全周とも被膜が残っているものも認められる。

No. 25 では、三叉神経第1枝の走行に沿って全長に腫瘍化が認められ、更にその分岐神経枝にも腫瘍化がみられた(Fig. 22). 更に又、この索状腫瘍は神経根に沿って橋脳の中に入り、橋脳内を次第に後方に延びて小さくなり延髄にまで及んでいる(Figs. 23, 24). この腫瘍組織中には、正常神経組織は残存せず、一部壊死性変化がみられる。部位的にみて三叉神経脊髄根にまで及んだものと考えられる。

3) 頭蓋骨の肉眼的変化：頭蓋骨への腫瘍転移或は浸潤に関しては、組織学的に検索していないので正確な判定は下せないが肉眼的にみると脳膜に腫瘍のある部分では、やはり頭蓋骨と多少なりとも癒着がある。特に脳神経の腫瘍化している部分は頭蓋底とかなりの癒着がみられるので、骨内腫瘍浸潤があるものと推定される。しかし肉眼的に明らかな腫瘍、結節はなかつた。

4) 他臓器の肉眼的変化(第3表)：脳以外の臓器のうち、眼球、顔面・頭部の軟部組織、及び肺、肝、脾腎を主として観察した。眼球では眼球後部に腫瘍が発生しており、次第に眼球が突出して兎眼状態となる。角膜は著明に濁濁している。かかる眼球転移は、14例中13例(93%)にみられ、すべて注入側に発生している。顔面・頭部の軟部組織では頬部、下顎、上顎、側頭部の筋肉が腫瘍化して腫瘤を形成、特に頬部の変化が最も多く又高度である。かかる頭部・顔面軟部の転移は14例中11例(79%)にあり、全例とも注入側であつて反対側は肉眼的に変化はない。

次に高率に転移のみられるのは肺臓で、両側肺表面に多発的に小結節が認められ、高度の腫瘍形成がみられるものが5例で、結節がなく黒褐色の変色斑或は溢血斑の認められるものが5例、総計14例中11例(79%)である。肝、脾、腎には腫瘤或は結節を形成しているものは1例もなく、肉眼的に暗紫赤色斑或は小溢血斑としてみられるだけで、そのような変化のあるものが

第3表

動物番号	眼球	顔面・頭部・頭部組織	肺臓	肝臓	脾臓	腎臓	手術部皮下組織
1	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)	(-)	(+)
2	(+)	(+)	(+)	(-)	(+)	(-)	(+)
5	(+)	(-)	(+)	(+)	(-)	(-)	(+)
6	(+)	(+)	(+)	(-)	(-)	(-)	(+)
9	(+)	(+)	(+)	(-)	(-)	(-)	(+)
10	(+)	(+)	(+)	(-)	(+)	(-)	(+)
12	(+)	(-)	(+)	(-)	(-)	(-)	(-)
13	(+)	(+)	(-)	(-)	(-)	(-)	(+)
15	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)
16	(+)	(+)	(-)	(-)	(-)	(-)	(+)
17	(-)	(-)	(+)	(-)	(-)	(-)	(+)
19	(+)	(+)	(+)	(-)	(-)	(-)	(+)
24	(+)	(+)	(+)	(+)	(-)	(-)	(+)
25	(+)	(+)	(+)	(-)	(+)	(-)	(+)

(+)：腫瘤形成著明で半球状に膨隆せるもの、又は多数の小結節を形成しているもの。眼球では眼球突出著明なるもの

(+)：臓器表面に暗紫赤色斑又は小出血斑を認めるもの。眼球では眼球突出極めて軽度で角膜濁濁のみ著明なるもの

(-)：肉眼的に変化が認められないもの

肝では4例(29%)、脾では5例(36%)、腎では1例(7%)で、肺に比べると極めて低率で変化も軽度である。

手術頸部皮下組織には、注入時或は注入直後に腫瘍腹水が多少なりとも漏れるために、その部分に殆ど全例(13例)に腫瘤を形成する。これは腫瘍腹水の皮下移植と同じ条件となるので当然である。

他の臓器に関しては詳細な観察を行なっていない。

第4章 総括及び考察

本実験に於ては、脳内、脳膜、脳神経に於ける腫瘍形成があり、悪性腫瘍の頭蓋内転移形成のあらゆる様式がみられた。この転移形成の機序をみるに、先づ腫瘍細胞が細血管に栓塞捕捉されると、その部位に於て次第に発育増殖すると同時に、更に血管周囲腔(Virchow-Robin氏腔)に沿って伸びて行く。この発育形式は極めて広汎に且つ多発的に起り、腫瘍が如何に大きくなつても、血管周囲腔を越えて周囲の脳実質内に浸潤する事は殆どないが、脳実質内に侵入する

場合には血管周囲腔の膠質性境界膜を突破して浸潤するものと考えてよい。脳裂内に発生したものは、周囲の脳実質を圧排しながら脳裂に沿って次第に伸びるが、柔膜を突破して周囲脳実質に浸潤することはない。

注入せる腫瘍細胞は殆ど注入側に於て栓塞を起して居り、又その脳内分布を血管支配からみると、注入側の前大脳動脈及び中大脳動脈の支配領域に集中的に多い事から、腫瘍細胞がウイルス動脈環を通過して反対側或は後大脳動脈領域に及ぶことは極めて少ないといえる。

脳膜転移をみると、血状或は瀰漫性に広がっているものもあるが、脳実質を高度に圧排しながら塊状に増殖しているものも多い。No. 19 の例の如きは、所謂 parasagittal meningioma を思わせる腫瘤（但し主として硬膜外）を形成している。軟膜は血管分布が豊富であるから、腫瘍形成も多く、脳裂も軟膜が血管を伴なつて入り込んで居り、更に脈絡組織、脈絡叢も軟膜の延長と考えられるから、これらの部分の腫瘍転移は、すべて所謂 “meningeal carcinomatosis” の一型と考えてよい。meningeal carcinomatosis or sarcomatosis については、多数の臨床例が報告されて居り、又動物腫瘍の脳内接種或は蜘蛛膜下移植によつて実験的に作られているが、腹水肝癌の総頸動脈内移植実験によつて、極めて広汎な、しかも高度の meningeal carcinomatosis が得られた。この場合、瀰漫性脳膜浸潤は少なく、比較的限局して血状或は塊状の腫瘍形成が多く、時には巨大な腫瘤を形成することがあつた。

又この実験によつて得られた頭蓋底部に於ける三叉神経と思われる脳神経幹全体の顕著な索状の腫瘍化は、極めて興味ある特異的な所見で、臨床的にも実験的にも今までに記載をみない。この三叉神経腫瘍化の経過としては、近接せる外部腫瘍組織からの連続性浸潤及び非連続性血行転移の2つが考えられる。本実験は総頸動脈内移植であるから、外頸動脈支配領域の頭蓋骨外部軟部組織にも当然腫瘍化があり、これが外より頭蓋底を侵し更に脳神経に連続性に伝播する事も一応考えられるが、本研究では頭蓋骨更に外部軟部組織の詳細な組織学的検索を行なつていないので、これに関しては何んとも確言し得ない。しかし前章に述べた如く、神経幹の中を腫瘍組織が樹枝状に伸びている事や、神経被膜が比較的健全であるなどの腫瘍発育態度は、或は血行性に起つたことを示唆するものであるか

も知れない。即ち神経自体の栄養血管に腫瘍細胞が栓塞し、その血管周囲に沿つて腫瘍が伸び、周囲の神経線維を圧排しながら増大発育するために、神経線維は次第に萎縮し遂には全部腫瘍細胞によつて置換されてしまふと考えることも出来そうである。又この脳神経の腫瘍化が、三叉神経を主体にしていることは、この神経が最大の脳神経であること、転移頻度の高い眼球と近接していることなども何等かの関係があるらしく推察される。

脳以外の臓器の腫瘍細胞分布をみると、肺に最も高率に、しかも高度の変化がみられたことは、総頸動脈内に腫瘍を移植した場合、先づ外頸・内頸動脈の支配領域に栓塞し、或は頸部の注射部皮下にて増殖し、それらの部の毛細管を通過し、或は直接附近の静脈内に穿破した細胞が、殆ど肺毛細管にて捕捉されていることを意味する。

動物腫瘍細胞の血行内移植に関しては、第1章に述べた如く、多くの人々が種々の動物腫瘍を用いて種々の部位の血管内に移植しているが、我々は本実験によつて頭蓋内に高度の転移を作る事が出来た。これは腹水肝癌の腫瘍細胞が集団を作つて所謂 “Insel” を形成しているものが多いために、単一の自由細胞からなる動物腫瘍に比べると、明らかに脳細血管に栓塞し易いためと考えてよい。皮下接種ではその腫瘍細胞の性状に関係なく、局所に腫瘍を形成するが、血行内に入るとその腫瘍によつて転移好発臓器があり、又転移組織によつて腫瘍成長の速度が著しく異なつてくる。又吉田肉腫などでは、その血行内移植の部位によつて全身臓器の腫瘍細胞分布にあまり変化がないが、腹水肝癌の場合、神崎の実験成績と対比してみると、移植血管の部位によつてその細胞分布に著しい差異がある。しかし、腹水肝癌では程度の差はあつても、脳と眼球に特異的に腫瘍形成がみられる事は、腹水肝癌の持つ一つの特性と考えてよいであらう。

第5章 結 論

悪性腫瘍の血行性転移の際に於ける頭蓋内の転移腫瘍分布をみるために、腹水肝癌を使用して、総頸動脈内移植実験を行ない、大略次の如き結論を得た。

1) 総頸動脈内移植により殆ど 100 % に頭蓋内転移が得られ、転移形成のあらゆる様式がみられた。

2) 実験的に極めて広汎な且つ高度の meningeal carcinomatosis が得られた。

3) 腫瘍細胞が細血管に栓塞すると、その部位で腫

瘍が増殖すると同時に、更に血管周囲腔 (Virchow-Robin 氏腔) に沿つて伸びていく。

4) 腫瘍が如何に大きくなつても、血管周囲腔を越えて脳実質内には容易に浸潤しない。

5) 頭蓋底三叉神経幹腫瘍化の所見は極めて特異的で、この転移経路としては血行性増殖が考えられる。

6) 腫瘍細胞は大部分が注入側の外頸・内頸動脈支配領域に栓塞し、反対側には及ばない。そしてこれらの毛細管を通過したもの、又は周囲の静脈内に穿破したものは、大部分が肺にて栓塞する。

(終りに臨み、終始御懇篤な御指導を頂いた荒木教授はじめ、実験材料を提供していただいた武田製薬研究所梶原照博士、及び実験の便宜を図つていただき、御支援いただいた大阪市西淀川区姫島病院の方々に深く感謝する)

参考文献

- 1) 荒木千里, 他: 脳脊髄液の脳表面静脈への直接吸収. 脳と神経, **4**, 25, 1952.
- 2) 伊藤直樹: 末梢神経幹を上行して脳脊髄に達する悪性腫瘍転移経路 (吉田肉腫による実験)(英文). 日外宝, **27**, 1041, 1958.
- 3) 小川鼎三: 脳の解剖学. 南山堂, 東京, 1951.
- 4) 神崎一吉: 左側心臓内移植による全身諸臓器の腫瘍分布について (吉田肉腫並びに腹水肝癌による研究)(英文). 癌, **44**, 445, 1953.
- 5) 北村勝俊, 他: 脳の癌転移例. 脳と神経, **5**, 249, 1953.
- 6) 北村嘉博, 他: 吉田肉腫細胞の血液内移植実験について. 癌, **39**, 94, 1948.
- 7) 田頭勇作, 他: 吉田肉腫に関する細胞学的並びに白血病理学的諸問題について(英文). 癌, **44**, 1, 1951.
- 8) 佐々木俊夫: 吉田肉腫のマウス脳内移植の免疫学的研究(抄録). 岡山医学会誌, **64**, 1483, 1952.
- 9) 武井虎之助, 他: 転移性腫瘍と脳腫瘍の転移惹起能について. 脳と神経, **4**, 242, 1952.
- 10) 藤野道友: 脳結核腫形成に関する実験的研究(第1編血行性感染実験). 日外宝, **25**, 635, 1956.
- 11) 古川幸慶: 胃癌の脳膜及び肺への転移症例. 綜合医学, **9**, 393, 1952.
- 12) 本城治, 他: 吉田肉腫移植による白血病理について(第Ⅲ報). 癌, **43**, 136, 1952.
- 13) 本城治, 他: 同上(第Ⅳ報). 癌, **44**, 324, 1953.
- 14) 俣野一郎: 脳組織の腫瘍に対する態度についての実験的並びに病理解剖学的研究. 癌, **20**, 304, 1926.
- 15) 光野孝雄: 瀰漫性軟脳膜癌腫症の2例. 脳と神経, **5**, 358, 1953.
- 16) 柳谷文彦: 吉田肉腫の血行移植成績(抄録). 弘前医学, **3**, 176, 1952.
- 17) 山崎和雄: 鼠癌の脳質内移植に対する脳質の生物学的意義. 癌, **20**, 36, 1926.
- 18) 横山育三: 頭蓋骨内に発育せる癌細胞の頭蓋内へ向つての浸潤態度. 日外宝, **17**, 531, 1942.
- 19) 吉田富三: 吉田肉腫. 寧楽書房, 東京, 1952.
- 20) 吉田富三, 他: 腹水肝癌の研究. 日病会誌, **44**, 407, 1956.
- 21) 吉田信夫, 他: 実験的脳腫瘍の形態的研究(第1報吉田肉腫の脳内接種について). 脳と神経, **1**, 18, 1948.
- 22) Alpers, B. J. & O. N. Smith: Carcinomatosis of the Meninges of the Spinal Cord and Base of the Brain, without Involvement of the Parenchyma Secondary to Carcinoma of the Lung. Amer. Jour. Canc. **32**, 361, 1938.
- 23) Alsberg, J.: Diffuse Karzinose der weichen Hirn- und Rueckenmarkshaeute nach operierten Magenkrebs. Dtsch. Med. Wschr. **49**, 518, 1923.
- 24) Buchanan, A. R.: Funktional Neuroanatomy (Including an Atlas of the Brain Stem). Lea & Febiger, Philadelphia, 1951.
- 25) Coman, D. R., R. B. Eisenberg & M. McCutcheon: Factors Affecting the Distribution of Tumor Metastases. (Experiment with V₂ Carcinoma of Rabbits). Canc. Res. **9**, 649, 1949.
- 26) Coman, D. R., R. P. de Long & M. McCutcheon: Studies on the Mechanism of Metastasis. (The Distribution of Tumors in Various Organs in Relation to the Distribution of Arterial Emboli). Canc. Res. **11**, 648, 1951.
- 27) de Long, R. P., & D. R. Coman: Relative Susceptibility of Various Organs to Tumor Transplantation. Canc. Res. **10**, 513, 1950.
- 28) Gurdjian, E. S.: The Diencephalon of Albino Rat (Studies of the Brain of the Rat. No.2). Jour. comp. Neurol. **43**, 1, 1927.
- 29) Heinemann, J.: Ueber die Metastasierung maligner Tumoren ins Zentralnervensystem. Virchow Arch. **205**, 418, 1911.
- 30) Heyde & Curschmann: Zur Kenntniss der generalisierten metastatischen Karzinose des Zentralnervensystem. Neurol. Zblt. **26**, 172, 1907.
- 31) Kino, F.: Zur Kenntniss der diffusen Carcinose der Meningen. Zschr. f. ges. Neurol. u. Psychiat. **103**, 198, 1926.
- 32) Knierim, G.: Ueber diffuse Meningealcarcinose mit Amaurose und Taubheit bei Magenkrebs. Beitr. z. Pathol. Anat. u. allg. Path. **44**, 409, 1908.
- 33) Levin, I.: The Relation of the Reactive Stro-

- 註：① 染色はすべてヘマトキシリン・エオジン染色。
 ② 倍率の次に記入してある略号は、第2図の略号と同じ。



Fig. 1, $\times 100$, 13C,
 大小不同の転移腫瘍組織があり、周囲に透明間隙を有する。腫瘍組織の中心に血管があることがわかる。
 GD: 齒状回

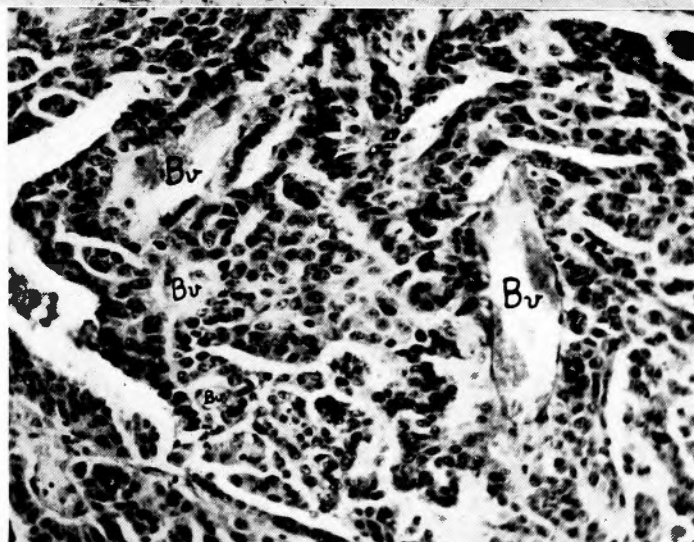


Fig. 2, $\times 200$, 13C,
 腫瘍組織内に内膜を有する血管 (Bv) をみる。

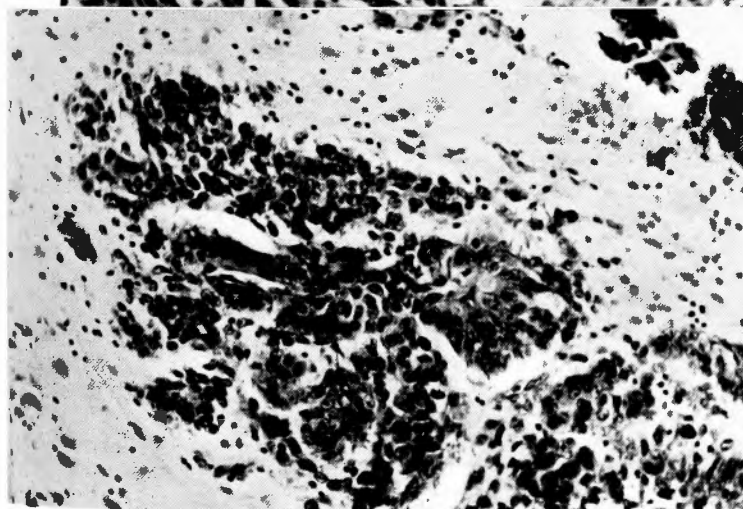


Fig. 3, $\times 200$, 13C,
 網目状、樹枝状の腫瘍増殖状態をみる。周囲に多少浸潤している。

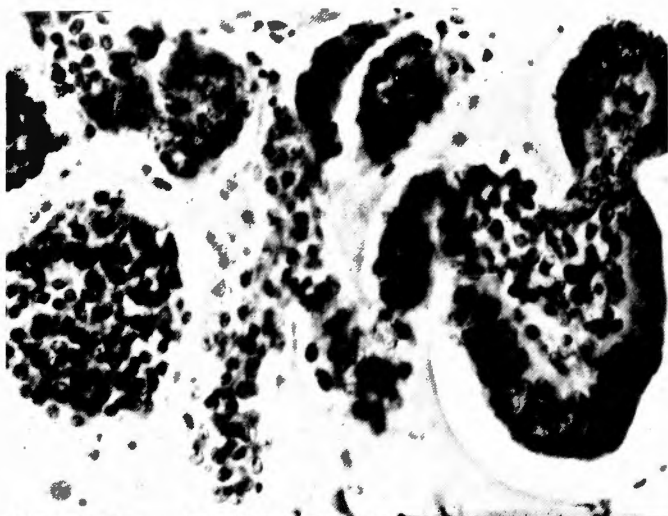


Fig. 4, $\times 400$, 1C,
血管周囲腔に沿つて樹枝状に伸びて
いる(中央部).

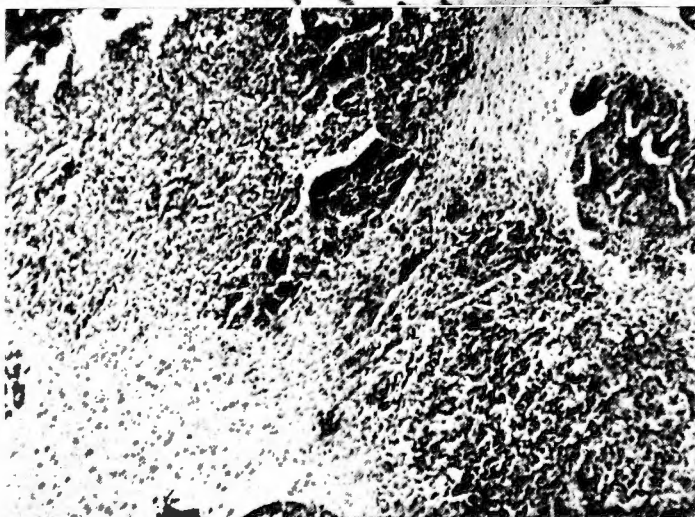


Fig. 5, $\times 100$, 13C,
腫瘍組織が周囲脳実質へ比較的広汎
に浸潤しているのがみられる。

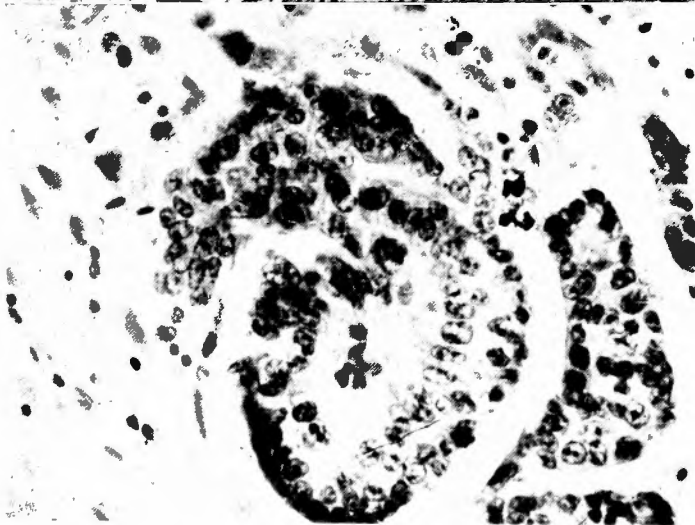


Fig. 6, $\times 600$, 6D,
血管周囲腔より更に膠質性限界膜を
突破して実質内へ浸潤しているのが
みられる。

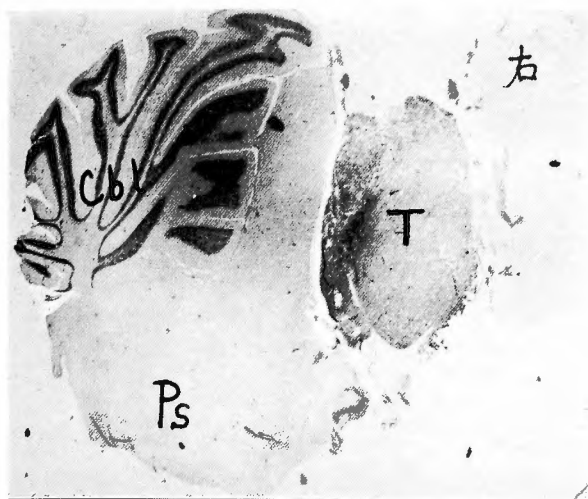


Fig. 7, Ca. $\times 10$, 17E,
右の小脳半球に相当する部位に球状の腫瘍(T)
をみる。これは脳膜より発生したものである。

Ps : 橋 脳

Cbl : 小 脳

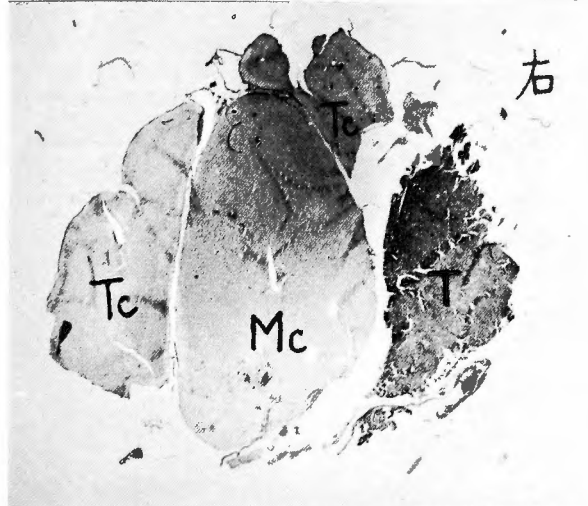


Fig. 8, Ca. $\times 10$, 13D,
右の大腦半球に相当する部位に不整形の腫瘍塊
(T)をみる。これは脳膜より発生したものであ
る。腫瘍の上に右の半球が少しみえているが、
この中にも腫瘍の撒布巣がみえる。

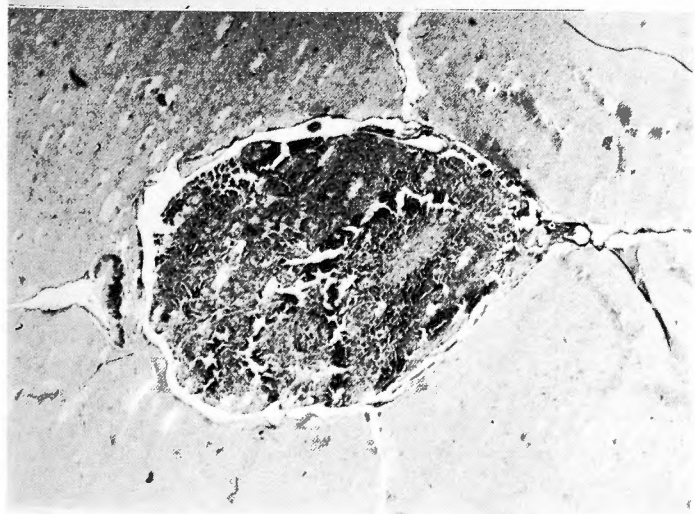


Fig. 9, $\times 40$, 6D,
第3脳室全体が腫瘍組織で埋めら
れ脳室は著明に拡張している。

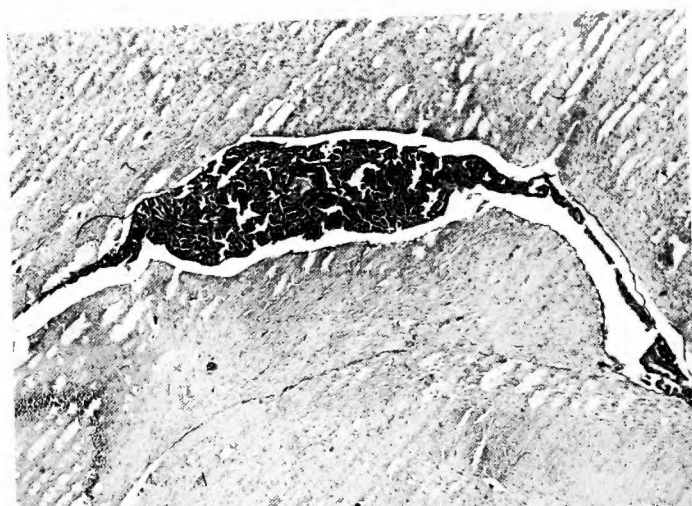


Fig. 10, $\times 40$, 15C,
側脳室の脈絡叢より発生した腫瘍で
その両側に正常の脈絡叢が残っている。

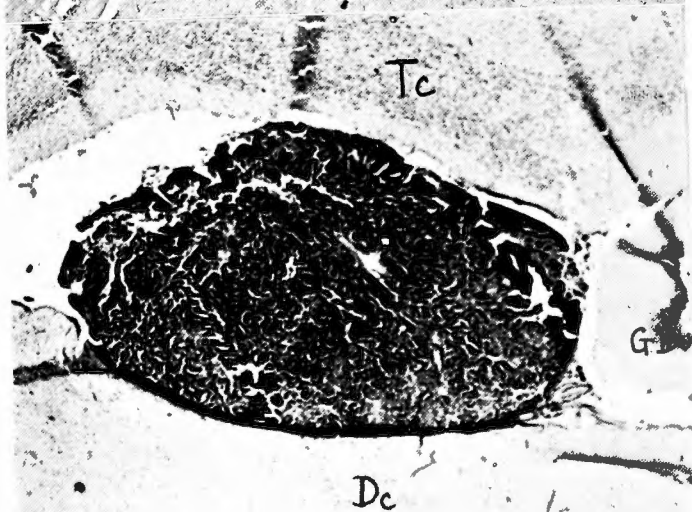


Fig. 11, $\times 40$, 10C
終脳(Tc)と間脳(Dc)の間の脳裂よ
り発生した腫瘍。
GD: 歯状回



Fig. 12, $\times 40$, 6D,
硬膜外腔, 硬膜下腔. 蜘蛛膜下腔よ
り腫瘍が発生し, 皿状に伸びて脳表
面を被覆している. 各脳膜がわか
かに追究できる。

D: 硬 膜

L: 軟 膜

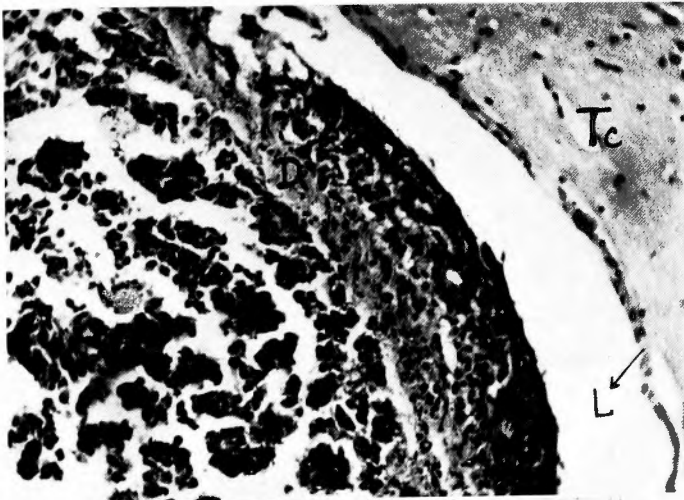


Fig. 13, $\times 200$, 6D,
肥厚せる硬膜(D)を挟んでその両側
が腫瘍組織で埋められている。

L : 軟 膜

Tc : 終 脳



Fig. 14, Ca. $\times 10$, 19C
右頭頂部の脳膜より発生した球状の
腫瘤 (T) で、恰も parasagittal
meningioma を思わせる(但し主と
して硬膜外)。
脳底部腫瘤は、腫瘍化せる三叉神経
幹。

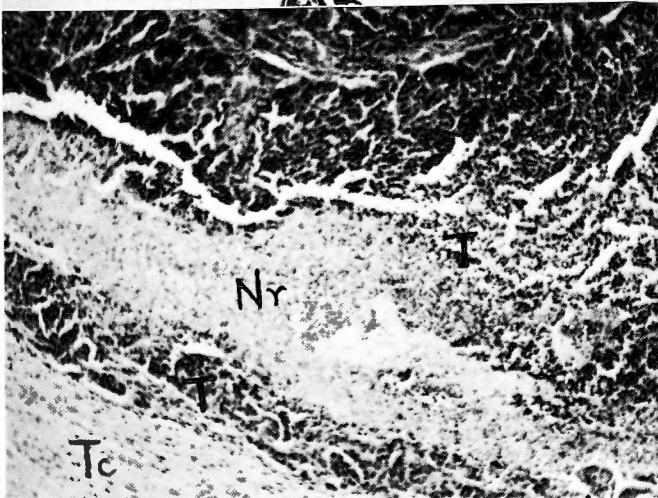


Fig. 15, $\times 100$, 19C,
脳膜より発生した腫瘍で一部壊死性
変化(Nr)に陥っている。

T : 腫瘍組織

Tc : 終 脳

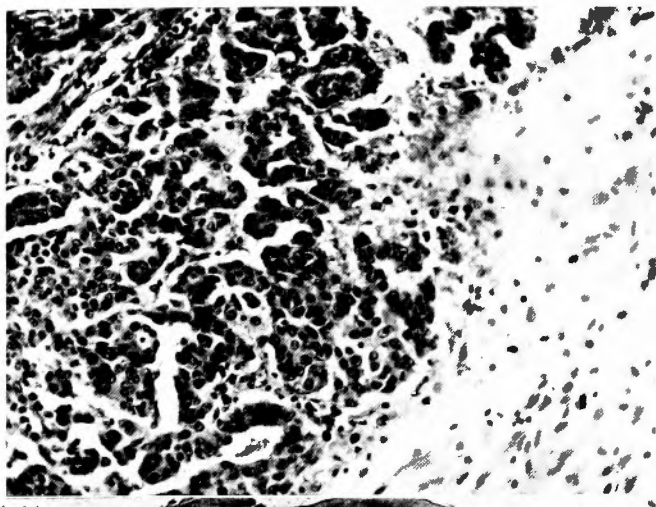


Fig. 16, $\times 200$, 17D,
脳膜より発生した腫瘍で、柔膜を越えて脳実質内へ浸潤しているのがみられる。

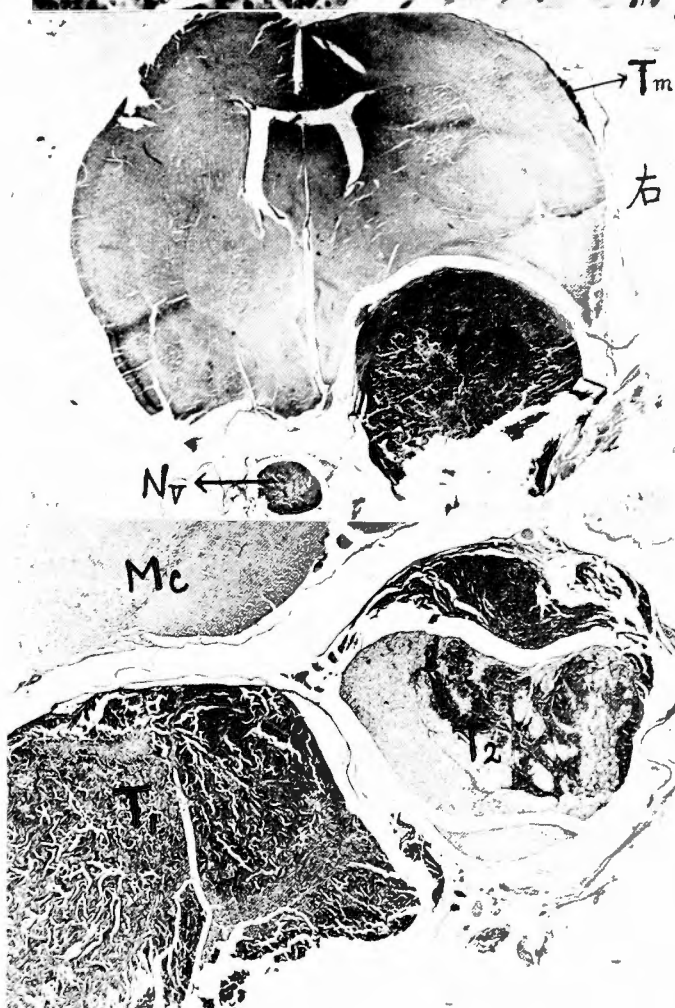


Fig. 17, Ca. $\times 10$, 25B,
脳底部右側に腫瘍化せる球状の三叉神経第1枝をみる(T). 反対側に正常神経束(Nv)がある. 右側頭部に慢性性の脳膜腫瘍組織(Tm)がみられる。

Fig. 18, $\times 24$, 6D,
左側には全く腫瘍細胞で置換された神経束(T₁), 右側には正常神経組織を混在せる神経束(T₂)がみられる。

Mc: 中脳

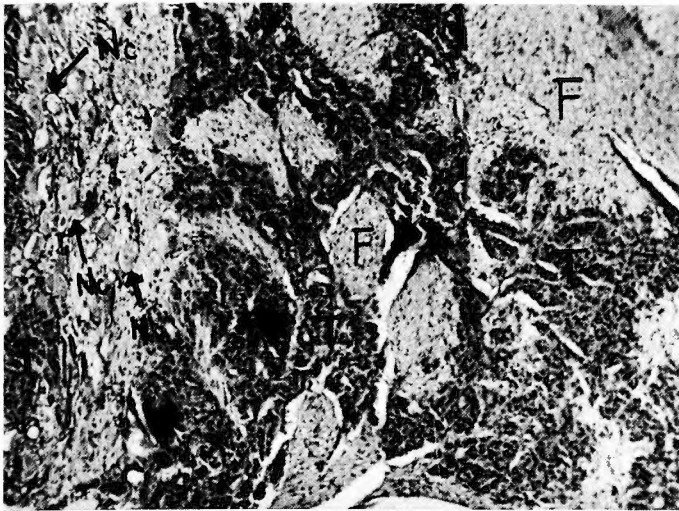


Fig. 19, $\times 100$, 6D,
腫瘍化しつつある三叉神経で、左の
方に多数の正常大神経細胞(Nc), 各
所に正常神経線維束(F)がみられ
る。これを取り囲むようにして腫瘍
(T)が伸びている。



Fig. 20, $\times 100$, 25C,
腫瘍化する三叉神経幹
T : 腫瘍組織
Nc : 正常大神経細胞
Np : 正常神経被膜
D : 硬膜



Fig. 21, $\times 200$, 13C,
神経線維束(F)を取り囲んで腫瘍組
織が伸びている。その腫瘍に圧排さ
れて神経線維が次第に萎縮してゆく



Fig. 22, $\times 21$, 25A,
頭蓋骨(S)の外に出た数本の三叉神
経末梢枝(Nvp)にも腫瘍化がみられ
る。正常神経線維の混在しているも
のもある。神経束周囲組織にも腫瘍
がみられる。

M : 筋組織

Re 嗅 脳

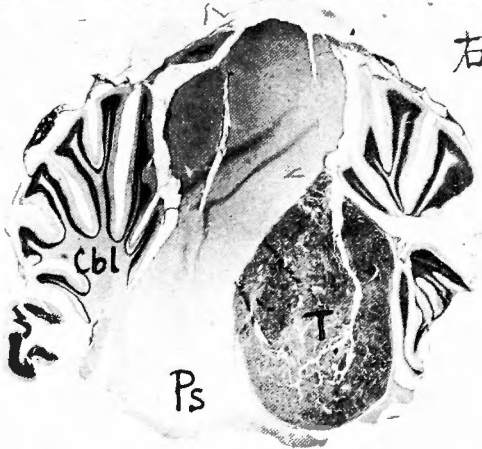


Fig. 23, Ca. $\times 10$, 25E,
右の小脳半球(Cbl)と橋脳(Ps)の
間に腫瘍(T)がみられる。この腫瘍
は腫瘍化する三叉神経幹に続いてい
る。正常組織は全く混在していない

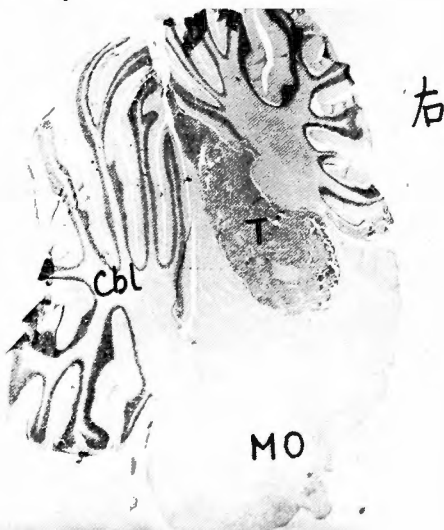


Fig. 24, Ca. $\times 10$, 25F.
Fig. 23 より更に後方の前額断面で
腫瘍(T)は次第に上方(背側)へ移行
してゆく。部位的にみて三叉神経脊
髄根と思われる。

Cbl : 小 脳

MO : 延 髄

- ma Formation to the Transplantability of the Cancers of the White Rat. Jour. Exp. Med. **13**, 604, 1911.
- 34) Marchand: Ueber diffuse Verbreitung von Karzinomzellen in den Meningen. Muench. med. Wscht. **54**, 637, 1907.
- 35) Pette, H.: Ausbreitungsweise diffuser meningealer Hirn- und Rueckenmarksgeschwuelste und ihre Symptomatologie. Dtsch. Zscht. f. Nervenhlk. **109**, 155, 1929.
- 36) Potter & Winkler: An Anatomical Guide to Experimental Researches on the Rabbit's Brain. W. Versluys, Amsterdam, 1911.
- 37) Saenger, A.: Ueber Hirnsymptome bei Carcinomatose. Nerol. Zblt. **20**, 1086, 1901.
- 38) Siefert, E.: Ueber die multiple Karzinomatose des Zentralnervensystem. Muench. med. Wscht. **49**, 826, 1902.
- 39) Uhlenhuth: Demonstration von experimentellen Hoden- und Hirntumoren (Karzinom) bei Maeusen. Dtsch. med. Wscht. **39**, 1859, 1913.